

Vorarbeiten, besonders konstruktiver Art, zu vorliegender Arbeit bilden das Thema der Dissertation von *C. G. Telschow*<sup>2)</sup>. Sie wurden durch Mittel aus dem *Jubiläum-Fonds ETH. 1930* unterstützt, wofür auch an dieser Stelle gedankt sei.

### Zusammenfassung.

1. Es wird untersucht, wie weit die Regel von *Lewis & Randall* für die Fugazitäten beim Gleichgewicht:  $\text{CH}_3\text{CHOHCH}_3 \leftrightarrow \text{CH}_3\text{COCH}_3 + \text{H}_2$  gilt.

2. Die Lage des Gleichgewichtes im Standardzustand wird berechnet.

3. Eine für Gleichgewichtsuntersuchungen bei hohen Drucken und Temperaturen geeignete Apparatur wird beschrieben.

4. Die experimentellen Befunde zeigen, dass im betrachteten Temperaturintervall (277–327° C) und Druckgebiet (100–400 atm) die Regel von *Lewis & Randall* eine genügende Annäherung gibt.

Laboratorium für physikalische Chemie und  
Elektrochemie der Eidg. Techn. Hochschule,  
Zürich.

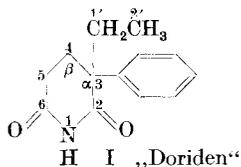
## 92. Biologische Abbauprodukte II<sup>1)</sup>.

### Über den biologischen Abbau von Glutarsäureimiden<sup>2) 3)</sup>

von **J. Kehrle** und **K. Hoffmann**.

(10. III. 56.)

In einer früheren Mitteilung<sup>1)</sup> haben wir über ein biologisches Abbauprodukt des  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -äthyl-glutarimids (I), das unter dem Markennamen Doriden<sup>4)</sup> als mild wirkendes Schlafmittel<sup>5)</sup> in die Therapie eingeführt wurde, berichtet.



<sup>1)</sup> 1. Mitteilung: *J. Kehrle & K. Hoffmann*, *Experientia* **12**, 21 (1956).

<sup>2)</sup> 15. Mitteilung über Alkylimin-Derivate. 14. Mitt. vgl. Fussnote 1.

<sup>3)</sup> Auszugsweise vorgetragen von *K. Hoffmann* am 3<sup>e</sup> Congrès International de Biochimie, Bruxelles, 1–6 août 1955.

<sup>4)</sup> Chemische Kurzbezeichnung: Glutethimid.

<sup>5)</sup> *F. Gross, J. Tripod & R. Meier*, *Schweiz. med. Wschr.* **85**, 305 (1955); *R. Lanz, Praxis (Schw.)* **44**, 223 (1955); *P. Müller & F. Rohrer*, *Schweiz. med. Wschr.* **85**, 309 (1955).

Aus dem Harn von Hunden, denen 200 mg Doriden pro kg verfüttert wurden, liess sich in einer Ausbeute von 4% eine kristallisierte Verbindung der Summenformel  $C_{11}H_{11}O_2N$  isolieren. UV.- und IR.-Spektrum (Fig. 1, Kurve 3, und Fig. 2A) wiesen auf ein desäthyliertes Derivat hin. Das zum Beweis nach der Methode von *E. Tagmann, E. Sury & K. Hoffmann*<sup>6)</sup> aus  $\alpha$ -Phenylglutarsäuredinitril hergestellte  $\alpha$ -Phenylglutarimid (II) war in jeder Hinsicht mit dem Abbauprodukt identisch. Für die eigenartige Eliminierung der Äthylkette des  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -äthylglutarimids auf biologischem Wege zogen wir einen oxydativen Abbaumechanismus in Betracht, den wir an dieser Stelle ausführlich begründen möchten.

Die Aufspaltung der C-C-Bindung zwischen dem quaternären C-3-Atom des Glutarimidringes und dem C-1'-Atom der Äthylkette liesse sich auf einfache Art erklären, wenn beim biologischen Abbau Zwischenverbindun-

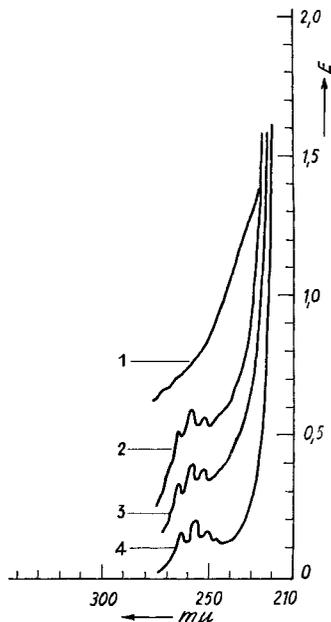


Fig. 1.

Kurve	Spektrographische Verbindung	Lösungsmittel	Extinktion
1 <sup>a)</sup>	$\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -methyl-glutaconimid . .	Feinsprit	$\epsilon = (E-6) \cdot 10^4$
2 <sup>b)</sup>	$\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -äthyl-glutarimid (I) . . .	Feinsprit	$\epsilon = (E-2) \cdot 10^3$
3	$\alpha$ -Phenyl-glutarimid (II) . . . . .	Feinsprit	$\epsilon = (E-1) \cdot 10^3$
4 <sup>c)</sup>	3-Phenyl-3-( $\beta$ -carbamidoäthyl)-4-methyl-tetrahydro-furanon-(2) (XXI)	Feinsprit	$\epsilon = E \cdot 10^3$

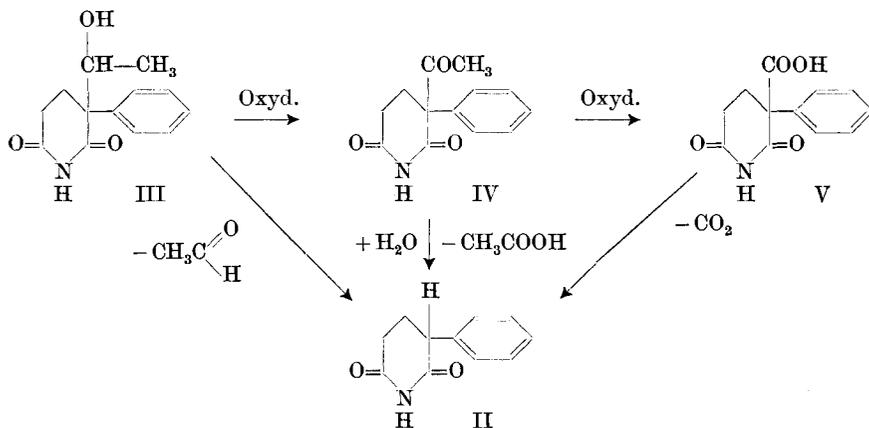
a) Charakteristisch für die  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -alkyl-glutaconimide, im Vergleich zu den  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -alkyl-glutarimiden, ist die hohe Extinktion und das Untertauchen der Benzolbanden.

b) Diese Kurve ist charakteristisch für alle  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -alkyl-glutarimide. Das Fehlen eines Minimums bei 240  $m\mu$  (vgl. dazu Benzolspektrum oder Kurve 4) ist auf die Imidgruppierung  $-\text{CO}-\text{N}-\text{CO}-$  zurückzuführen, die in diesem Bereich absorbiert.

c) Das deutliche Minimum bei 240  $m\mu$  zeigt die Abwesenheit der Imidgruppierung  $-\text{CO}-\text{N}-\text{CO}-$  an.

gen entstehen würden mit einer Sauerstofffunktion am C-1'-Atom. Solche vermutliche Zwischenprodukte könnten die Verbindung III oder die höheren Oxydationsstufen IV und V sein:

<sup>6)</sup> *E. Tagmann, E. Sury & K. Hoffmann, Helv. 35, 1235, 1541 (1952).*



wobei III durch eine Art „Retroaldol“-Spaltung, IV durch Säurespaltung und V durch Decarboxylierung in  $\alpha$ -Phenylglutarimid übergehen könnten.

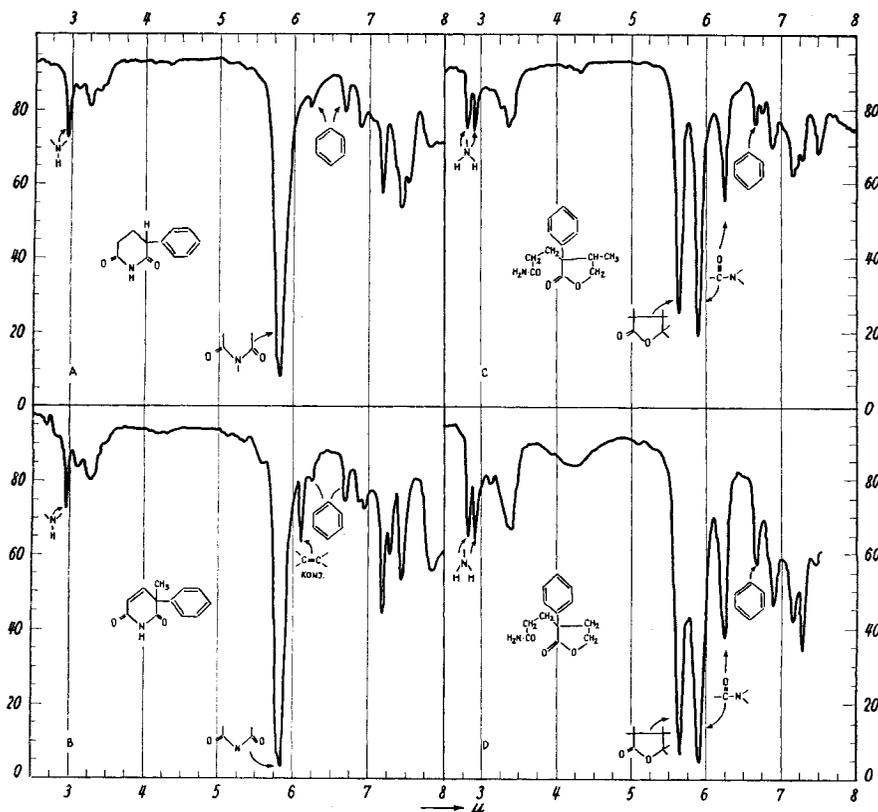


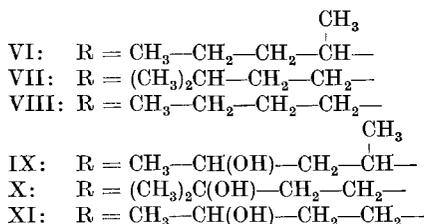
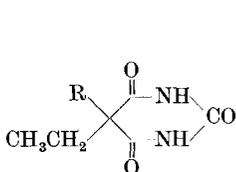
Fig. 2.

Alle Spektren in Methylchlorid

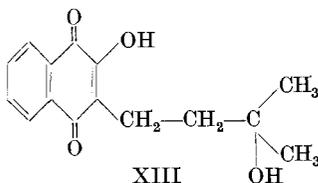
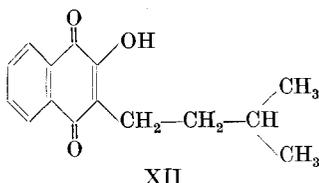
Gewisse Anhaltspunkte, die wir in der Folge erörtern werden, sprechen für die Abspaltung der Äthylkette von Doriden über das vermutliche hydroxylierte Zwischenprodukt III.

In letzter Zeit sind einige Beispiele von biologischen Hydroxylierungen von aliphatischen Kohlenwasserstoffketten bekannt geworden.

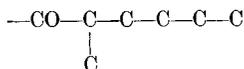
Maynert und Mitarb. haben den Stoffwechsel einiger Barbiturate mittels Verfütterungsversuchen an Hunden untersucht. Die Struktur der im Harn ausgeschiedenen Metaboliten wurde aufgeklärt und durch Synthese bewiesen. Laut ihren Ergebnissen werden Pentobarbital<sup>7)</sup> (VI), Amytal<sup>8)</sup> (VII) und Neonal<sup>9)</sup> (VIII) biologisch in  $\gamma$ -Stellung der Butylkette zu den Verbindungen IX, X und XI hydroxyliert.



Eine formell ähnliche biologische Hydroxylierung war schon früher bekannt. Fieser<sup>10)</sup> fand, dass Hydrolapachol (XII) im Menschen in das Hydroxy-Derivat XIII umgewandelt und im Urin ausgeschieden wird.



Die genannten Barbiturate und das Hydrolapachol haben ein Strukturelement gemeinsam, und zwar



Der hydroxylierte Kohlenstoff ist stets  $\gamma$ -ständig in Bezug auf die Ringverzweigungsstelle,  $\delta$ -ständig in Bezug auf die Carbonylgruppe und ( $\omega$ -1)-ständig in Bezug auf den endständigen Kohlenstoff der Kohlenwasserstoffkette. Aus den oben erwähnten Beispielen lässt sich nicht entscheiden, ob die eigenartige Oxydationsweise der aliphatischen Kohlenwasserstoffketten auf einer spezifischen  $\gamma$ -, bzw.  $\delta$ -Oxydation oder auf einer allgemeiner gültigen ( $\omega$ -1)-Hydroxylierung beruht.

In diesem Jahre wurde nun ein Befund publiziert, der einiges Licht auf das zuletzt erörterte Problem zu werfen scheint. McCallum<sup>11)</sup> gelang es, aus dem Urin eines Patienten,

7) E. W. Maynert & J. M. Dawson, J. biol. Chemistry **195**, 389 (1952).

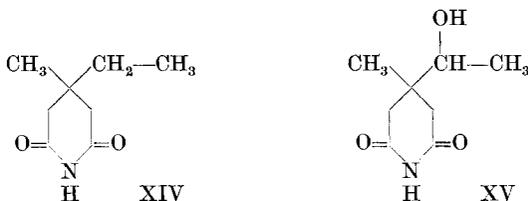
8) E. W. Maynert, J. biol. Chemistry **195**, 397 (1952).

9) E. W. Maynert, J. biol. Chemistry **195**, 403 (1952).

10) L. F. Fieser, Experiments in organic chemistry (New York 1941), S. 368.

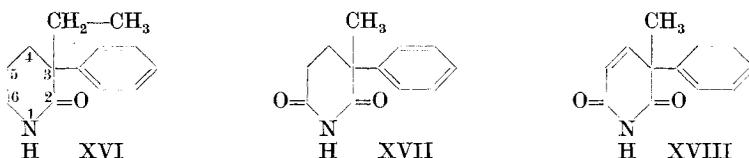
11) N. E. W. McCallum, J. Pharmacy Pharmacol. **7**, 4 (1955).

der grössere Mengen von  $\beta$ -Äthyl- $\beta$ -methyl-glutarimid (XIV)<sup>12</sup> eingenommen hatte, ein Ausscheidungsprodukt zu isolieren, welches die Struktur XV besass.



Dieses Resultat ist deshalb interessant, weil es einerseits dem ( $\omega$ -1)-Hydroxylierungsmechanismus den Vorzug gibt und andererseits die Eliminierung der Äthylkette im Doriden, nach erfolgter ( $\omega$ -1)-Hydroxylierung via III, wahrscheinlich macht.

Um die Frage abzuklären, ob für die biologische Eliminierung der Seitenkette von Doriden die Strukturelemente des Glutarimidringes notwendig sind, haben wir den Stoffwechsel eines partiell reduzierten Produktes von Doriden, nämlich des 3-Phenyl-3-äthylpiperidons (XVI) untersucht. Überraschenderweise liess sich aus dem Harn eines mit diesem Piperidon-Derivat behandelten Hundes, nach Applikation von 100 mg/kg per os,  $\alpha$ -Phenylglutarimid (II) isolieren, d. h. dasselbe Abbauprodukt wie bei der Verfütterung von Doriden. Mit andern Worten: auch bei dieser Verbindung wird die Äthylkette eliminiert, wobei aber das C-Atom in Stellung 6 des Piperidinringes bis zur Oxogruppe oxydiert wird. Die Ungewissheit, ob zuerst das Piperidon zum Doriden oxydiert und dann die Äthylkette abgebaut wird, oder ob die biologische Reaktionsfolge umgekehrt verläuft, lässt die Frage, ob der Glutarimidring für den Seitenkettenabbau notwendig ist, noch offen.

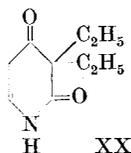
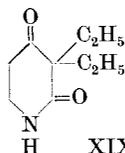


Das  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -methyl-glutarimid (XVII) ist dem Doriden chemisch und auch wirkungsmässig recht ähnlich. Durch Verfüt-

<sup>12</sup>) Diese bereits vor langer Zeit chemisch hergestellte Verbindung [*I. Guareschi*, *Atti R. Accad. Sci.* **36**, 443 (1900—1901); *F. B. Thole & J. F. Thorpe*, *J. chem. Soc.* **1911**, 422] ist neuerdings pharmakologisch und klinisch [*F. H. Shaw, Sh. E. Simon, N. Cass & A. Shulman*, *Nature* **174**, 402 (1954); *T. B. Harris*, *Lancet* **1955**, 181, 969; *A. Shulman, F. H. Shaw, N. M. Cass & H. M. Whyte*, *Brit. med. J.* **1955**, 1238; *J. T. Wright*, *Lancet* **1955**, 1073; *P. Cooper*, *The pharmac. J.* **174**, 457 (1955)] in England eingehend untersucht worden. Die Substanz besitzt die Eigenschaft, ein Barbiturat-Antidot zu sein. In unseren Laboratorien wurde festgestellt, dass diese Verbindung auch die sedative Wirkung von Doriden vollständig aufheben kann.

terungsversuche wollten wir auch in den Abbau dieser Substanz Einblick gewinnen, um so mehr, als bei dieser Verbindung einerseits eine ( $\omega$ -1)-Oxydation nicht mehr möglich ist und andererseits Methylgruppen, die in  $\alpha$ -Stellung zu einer Carboxylfunktion stehen – soweit bisher bekannt – von oxydativen Veränderungen verschont bleiben<sup>13</sup>). In der Tat verlief hier die biologische Oxydation anders. Nach Verfütterung von 200 mg/kg  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -methyl-glutarimid liess sich aus dem Hundeharn eine bei 158° schmelzende Verbindung isolieren (93 mg entspr. 2,2%), die um 2 Wasserstoffatome ärmer war als die Ausgangssubstanz. Die UV.- und IR.-Spektren (Fig. 1, Kurve 1, und Fig. 2B) zeigten eine konjugierte Doppelbindung, eine Imidgruppierung und einen Phenylkern an. Da es sich beim Abbauprodukt nur um das Glutaconimid-Derivat XVIII handeln konnte, wurde letzteres durch Bromieren von XVII und darauffolgende Bromwasserstoffabspaltung synthetisch hergestellt und tatsächlich mit dem Abbauprodukt identifiziert.

Eine formell analoge  $\alpha, \beta$ -Dehydrierung wurde von *Krautwald* und Mitarb.<sup>14</sup>) am „Sedulon“ (XIX), welches biologisch zum Schlafmittel „Persedon“ (XX) dehydriert wird, beobachtet.



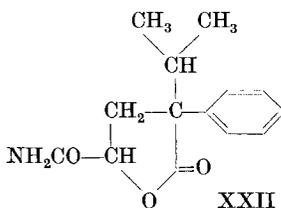
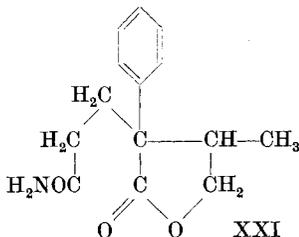
Weiterhin war von Interesse, wie sich ein Analogon von Doriden, das  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -isopropyl-glutarimid (XXIV), biologisch verhalten werde. Die aliphatische Kette dieser Verbindung lässt sich nicht über ein Carbonyl- bzw. Carboxyl-Derivat entsprechend den Verbindungen IV und V eliminieren, wohl aber nach erfolgter ( $\omega$ -1)-Hydroxylierung und „Retroadol-Spaltung“.

Nach Verfütterung dieser Verbindung (200 mg/kg) wurde aus dem Harn, mit einer Ausbeute von 3,3%, ein Abbauprodukt der Summenformel  $C_{14}H_{17}O_3N$  isoliert, welches bei 128–130° schmolz. Das UV.-Spektrum (Fig. 1, Kurve 4) dieser Verbindung zeigte die Anwesenheit eines Phenylkerns und die Abwesenheit der  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}$ -Gruppierung (Glutarimidring aufgespalten). Im IR.-Spektrum (Fig. 2C) liessen sich die Banden von den Gruppierungen:  $-\text{NH}_2$ ;  $-\text{CO}-\text{N}<$ , Phenylkern, und  $\gamma$ -Lacton deutlich erkennen. Für dieses Abbauprodukt kamen daher nur die Formeln XXI und XXII in

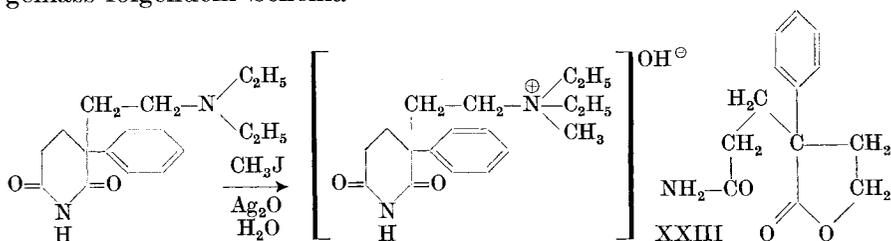
<sup>13</sup>) *H. Lincke*, Dissertation, vorgelegt der Philosophischen Fakultät II der Universität Zürich, 1945, S. 18.

<sup>14</sup>) *H. Krautwald, G. Kuschinsky & H. Riedel*, Arch. exper. Path. Pharmak. **193**, 219 (1939).

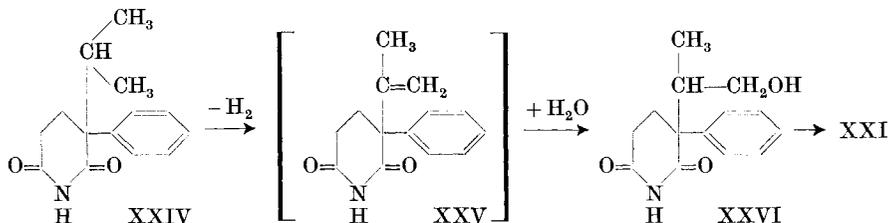
Frage, wobei XXI biogenetisch viel wahrscheinlicher ist. Das Abbauprodukt war optisch inaktiv, was wiederum für Struktur XXI sprach.



Eine analog XXI gebaute Verbindung wurde von *H. J. Schmid*<sup>15)</sup> gemäss folgendem Schema



hergestellt. Die Verbindung XXIII hatte praktisch das gleiche IR.-Spektrum (Fig. 2D) wie das Abbauprodukt vom Smp. 128–130°, womit die Struktur XXI für das Abbauprodukt als weitgehend bewiesen betrachtet werden darf. Das 3-Phenyl-3-(β-carbamidoäthyl)-4-methyl-tetrahydro-furanon-(2) (XXI) ist somit offensichtlich nach dem Schema XXIV → XXV → XXVI → XXI entstanden, d. h. nach



erfolgter Methyloxydation und intramolekularer Umzyklisierung. Die Zwischenstufe XXV haben wir in Anbetracht der Arbeiten von *K. Bernhard, U. Gloor & E. Scheitlin*<sup>16)</sup> über den Mechanismus der Methyloxydation im Schema einbezogen. Ob auch beim Seitenkettenabbau von Doriden zunächst eine Dehydrierung der Seitenkette erfolgt, soll durch weitere Versuche abgeklärt werden.

<sup>15)</sup> *H. J. Schmid*, unveröffentlichte Arbeiten aus den Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Pharmazeutische Abteilung.

<sup>16)</sup> *K. Bernhard, U. Gloor & E. Scheitlin*, Z. physiol. Chem. **299**, 235 (1955).

Die bisherigen Ergebnisse über den biologischen Abbau von Glutarimid-Derivaten zeigen eindrucksvoll, auf welche mannigfaltige Art ein tierischer Organismus fähig ist, Verbindungen, die sich strukturell nur wenig voneinander unterscheiden, abzuändern.

Wir danken Herrn Dr. F. Gross in unserer biologischen Abteilung für die Durchführung der Verfütterungsversuche an Hunden.

### Experimenteller Teil.

**a) Verfütterungsversuche.**  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -äthyl-glutarimid (I): Einem männlichen Hund, 13 kg schwer, wurden 2,6 g Doriden (d. h. 200 mg/kg) *per os* appliziert. Der Urin wurde bis 24 Std. nach der Applikation gesammelt und betrug 780 ml. Der Harn wurde mit Salzsäure auf pH 1 gebracht, 6 Std. unter Rückfluss gekocht und danach 70 Std. kontinuierlich mit Äther extrahiert. Der getrocknete Ätherextrakt wurde eingedampft und der Rückstand (1,2 g übelriechendes, hellbraunes Öl) aus Benzollösung an 50 g Aluminiumoxyd („Woelm“, alkalifrei, Akt. Stufe I) chromatographiert. Das Chromatogramm wurde mit Benzol, Benzol-Chloroform und Chloroform-Methanol entwickelt. Aus der Fraktion Chloroform:Methanol (10:1) kristallisierten 104 mg einer Substanz, die aus Äther umkristallisiert bei 141—143° schmolz und mit synthetisch hergestelltem  $\alpha$ -Phenylglutarimid in jeder Hinsicht identisch war.

$C_{11}H_{11}O_2N$	Ber. C 69,82	H 5,86	O 16,91	N 7,91%
(189,206)	Gef. „ 69,61	„ 5,75	„ 16,56	„ 7,69%

3-Phenyl-3-äthyl-piperidon (XVI): Von einem männlichen Hund, 10,2 kg schwer, welcher *per os* 1,02 g 3-Phenyl-3-äthyl-piperidon erhalten hatte (100 mg/kg), wurde in den 48 Std. nach der Fütterung der Urin gesammelt (600 ml). Der Urin wurde 6 Tage mit Äther kontinuierlich extrahiert und der Ätherextrakt nach dem Trocknen und Eindampfen, wie beim Versuch mit Verbindung I, chromatographiert. Aus der Chloroform-Methanol-Fraktion liessen sich 39 mg  $\alpha$ -Phenylglutarimid isolieren.

$\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -methyl-glutarimid (XVII): Nach der Verfütterung von insgesamt 4,18 g  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -methyl-glutarimid an zwei männliche 8,6, 12,4 kg schwere Hunde (d. h. 200 mg/kg) wurde der Urin bis 48 Std. nach der Applikation gesammelt (insgesamt 1000 ml). Der Urin (pH = 6,6) wurde 3 Tage mit Äther extrahiert und der Ätherextrakt, wie bei Verbindung I, verarbeitet. Aus der chromatographischen Fraktion (Chloroform:Methanol 10:2) liess sich ein Öl isolieren, welches Kristallisationstendenz zeigte. Nach Destillation im Hochvakuum (Sdp. 130—140°/0,01 mm, Luftbad) und Umkristallisation aus Äther wurden 93 mg einer bei 158° schmelzenden Verbindung isoliert, die mit synthetisch hergestelltem  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -methyl-glutaconimid identisch war.

$C_{12}H_{11}O_2N$	Ber. C 71,62	H 5,56	N 6,96%
(201,216)	Gef. „ 71,39	„ 5,58	„ 7,10%

$\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -isopropyl-glutarimid (XXIV): Einem männlichen Hund wurden in zwei Gaben insgesamt 5,2 g (200 mg/kg)  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -isopropyl-glutarimid appliziert, sein Urin wurde bis 48 Std. nach der zweiten Gabe gesammelt. Der Urin wurde, wie bei den oben beschriebenen Versuchen, extrahiert und aufgearbeitet. Nach Chromatographie wurde die Fraktion Chloroform:Methanol (10:1) im Hochvakuum destilliert (100°/0,01 mm, Luftbad). Das Destillat wurde aus Äther und aus Essigester-Petroläther mehrmals umkristallisiert. Smp. 128—130°.

$C_{14}H_{17}O_3N$	Ber. C 67,99	H 6,93	N 5,66%
(274,28)	Gef. „ 68,08	„ 7,08	„ 5,45%

**b) Synthese der Ausgangsmaterialien und Abbauprodukte.** Doriden ( $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -äthylglutarimid, I)<sup>6</sup>.

$\alpha$ -Phenyl-glutarimid (II): 5,8 g 4-Phenyl-4-cyano-buttersäure-methylester, 25 ml Eisessig und 5 ml 85-proz. Schwefelsäure wurden 2 Std. unter Rückfluss gekocht.

Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum weitgehend vom Eisessig befreit und in 100 ml Essigester aufgenommen. Die Lösung wurde mit je 20 ml Wasser, Sodalösung und wieder Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand liess sich gut aus Essigester-Petroläther umkristallisieren bis zum konstanten Smp. von 143–144°. Ausbeute 1,5 g.

3-Phenyl-3-äthyl-piperidon (XVI)<sup>17</sup>).

$\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -methyl-glutarimid (XVII): Durch Alkylieren von Benzylcyanid mit Methyljodid in Gegenwart von Natriumamid nach der üblichen Methode<sup>6</sup>) erhielt man in 95% Ausbeute Phenyl-methyl-aceto-nitril (Sdp. 104–105°/12 mm). Letzteres wurde mit Acrylsäure-methylester in Gegenwart von Triton B zu 3-Phenyl-3-methyl-3-cyano-propionsäure-methylester (Sdp. 172–176°/10 mm) kondensiert; Ausbeute 75% d. Th. Der Nitrilester wurde unter den gleichen Bedingungen wie für II in Eisessig und Schwefelsäure cyclisiert. Das aus Essigester-Ligroin kristallisierte Produkt schmolz bei 100–104° (Ausbeute 60% d. Th.).

$\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -methyl-glutaconimid (XVIII): Verbindung XVIII wurde durch Bromieren von XVII mit Brom und Bromwasserstoffabspaltung mit Collidin nach einer bereits beschriebenen Methode<sup>18</sup>) hergestellt. Das reine Glutaconimid-Derivat XVIII schmolz bei 158°.

$\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -isopropyl-glutarimid (XXIV)<sup>6</sup>).

Die Ausführung der Analysen erfolgte in unseren mikroanalytischen Laboratorien, wofür wir Herrn Dr. *H. Gysel* unseren besten Dank aussprechen.

#### SUMMARY.

In view of the diverse therapeutic interest glutarimides have found recently, the metabolism of several glutarimide derivatives has been studied by feeding experiments upon dogs. The products eliminated in the urine are suggestive of a biological degradation of this type of compounds by dehydrogenation, *i. e.* by oxidative degradation.

$\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -ethyl-glutarimide was degraded to  $\alpha$ -phenylglutarimide, during which the ethyl side chain was very probably eliminated by oxidation. The oxidative mechanism is particularly convincingly demonstrated by the fact that 3-phenyl-3-ethyl-2-piperidone (a partially reduced glutarimide derivative) is converted by oxidation at C-5 and loss of the ethyl group to  $\alpha$ -phenylglutarimide, *i. e.* to the same degradation product as is obtained in feeding the corresponding glutarimide.

$\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -methylglutarimide was dehydrogenated to the corresponding glutaconimide, and  $\alpha$ -phenyl- $\alpha$ -isopropyl-glutarimide was converted, by biological hydroxylation of one of the methyl groups and intramolecular cyclisation with simultaneous glutarimide-ring fission, to 3-phenyl-3-( $\beta$ -carbamidoethyl)-4-methyl-tetrahydro-furane-(2).

Forschungslaboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft*, Basel  
Pharmazeutische Abteilung.

<sup>17</sup>) *E. Tagmann, E. Sury & K. Hoffmann, Helv. 37, 185 (1954).*

<sup>18</sup>) *E. Urech, E. Tagmann, E. Sury & K. Hoffmann, Helv. 36, 1809 (1953).*